

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 207/12, A61K 31/40		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/21183 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Mai 1998 (22.05.98)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT97/00245</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. November 1997 (11.11.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: A 1973/96 11. November 1996 (11.11.96) AT</p> <p>(71)/(72) Anmelder und Erfinder: NOE, Christian, R. [AT/AT]; Paul-Ehrlich-Strasse 31, D-60596 Frankfurt am Main (DE). MUTSCHLER, Ernst [DE/DE]; Am Hachenberg 24, D-55129 Mainz (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAMBRECHT, Günter [DE/DE]; Am Schinnergraben 79, D-55129 Main (DE). ELERGERT, Michael [DE/DE]; Talstrasse 87, D-60437 Frankfurt am Main (DE). CZECHÉ, Sittah [DE/DE]; Stoelzelstrasse 2, D-99867 Gotha (DE). WAELBROECK, Magali [BE/BE]; Rue Demosthene 63, B-1070 Brüssel (BE).</p> <p>(74) Anwalt: BERGER, Erhard; Siebenstengasse 39, A-1070 Wien (AT).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: PURE ENANTIOMER BASIC ARYL-CYCLOALKYL-HYDROXYCARBOXYLIC ACID ESTERS, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND THEIR USE IN MEDICAMENTS</p> <p>(54) Bezeichnung: ENANTIOMERENREINE, BASISCHE ARYL-CYCLOALKYL-HYDROXYCARBONSÄUREESTER, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELN</p>			
<p>(I)</p>			
<p>(57) Abstract</p> <p>Pure enantiomer esters, and hence the (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- and (3S,2'S)-configured enantiomers of general formula (I) are disclosed, in which R₁ stands for a mono-, bi- or tricyclic C₃-C₉-cycloalkyl radical optionally substituted by one or several C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl and/or C₂-C₆-alkinyl radicals and/or by one or several halogen atoms, such as fluorine, chlorine, bromine or iodine; R₂ stands for a C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl and/or C₂-C₆-alkinyl radical optionally substituted by one or several halogen atoms, such as fluorine, chlorine, bromine or iodine; R₃ stands for a C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl and/or C₂-C₆-alkinyl radical optionally substituted by one or several halogen atoms, such as fluorine, chlorine, bromine or iodine; AR stands for a C₆-C₁₀ aromatic compound or for a heteroaromatic compound which contains nitrogen, sulphur or oxygen as heteroatom; n is an integer equal to 1, 2 or 3; A is an anion of a pharmacologically admissible acid. Also disclosed is the preparation of these compounds and their use in medicaments.</p>			

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind enantiomerenreine Ester, somit die (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- und (3S,2'S)-konfigurierten Enantiomere der allgemeinen Formel (I), worin R₁ einen mono-, bi- oder tricyclischen C₃-C₉-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- und/oder C₂-C₆-Alkinylrest(e) und/oder durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist; R₂ einen C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylrest, der ggf. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein kann; R₃ einen C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylrest, der ggf. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein kann; AR einen C₆-C₁₀-Aromaten oder einen Heteroaromaten, der Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff als Heteroatom enthält; n eine ganze Zahl 1, 2 oder 3; A ein Anion einer pharmakologisch unbedenklichen Säure bedeuten können, ihre Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

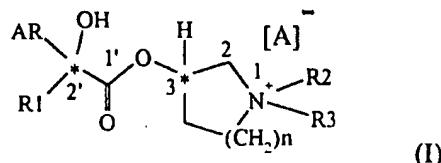
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Enantiomerenreine, basische Aryl-cycloalkyl-hydroxycarbonsäureester,
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln**

Beschreibung:

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind enantiomerenreine Ester, somit die (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- und (3S,2'S)-konfigurierten Enantiomere der allgemeinen Formel I,



worin

- R₁ einen mono- bi oder tricyclischen C₃-C₉-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- und/oder C₂-C₆-Alkinylrest(e) und/oder durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist;
- R₂ einen C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylrest, der ggf. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein kann;
- R₃ einen C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylrest die ggf. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein kann;
- AR einen C₆-C₁₀-Aromaten oder einen Heteroaromaten, der Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff als Heteroatom enthält;
- n eine ganze Zahl 1, 2 oder 3;
- A ein Anion einer pharmakologisch unbedenklichen Säure

bedeuten können, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- R₁ einen mono- oder bicyclischen C₅-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylrest(e) und/oder durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist;
- R₂ einen C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinylrest, der ggf. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein kann;
- R₃ einen C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinylrest, der ggf. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein kann;
- AR einen C₆-C₁₀-Aromaten oder einen Heteroaromaten, der Schwefel als Heteroatom enthält;
- n eine ganze Zahl 1 oder 2;
- A ein Anion einer pharmakologisch unbedenklichen Mineralsäure oder einer Carbonsäure bedeuten können.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- R₁ einen Cyclopentyl, einen Cyclohexyl oder einen Norbornylrest;
- R₂ einen Methylrest;
- R₃ einen Methylrest;
- AR einen Phenylrest;
- n eine ganze Zahl 1 oder 2;
- A Fluorid, Chlorid, Bromid oder Jodid

bedeuten können und in welchen OH, AR und R₁ bei Blickrichtung gegen die Carboxylgruppe im Uhrzeigersinn angeordnet sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

C₁-C₆-Alkyl steht - sofern nicht anders definiert - für einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann. - Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise folgende Substituenten als C₁-C₆-Alkylreste zu verstehen:

Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (*iso*-Propyl), Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, *n*-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl.

Sofern nicht anders angegeben werden unter Alkylsubstituenten, die ein bis drei Kohlenstoffatome enthalten, vorzugsweise folgende Niederalkylreste verstanden:

Methyl, Ethyl, *n*-Propyl oder *iso*-Propyl.

C₂-C₆-Alkenyl steht - sofern nicht anders definiert - für einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der eine oder gegebenenfalls zwei Doppelbindungen enthält gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann. - Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise folgende Substituenten als C₂-C₆-Alkenylreste zu verstehen:

Vinyl, 2-Propenyl (Allyl), 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl,

2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-butene, 1,1-Dimethyl-3-butene, 1,2-Dimethyl-2-butene, 1,2-Dimethyl-3-butene, 1,3-Dimethyl-2-butene, 1,3-Dimethyl-3-butene, 2,2-Dimethyl-3-butene, 2,3-Dimethyl-2-butene, 2,3-Dimethyl-3-butene, 1-Ethyl-2-butene, 1-Ethyl-3-butene, 2-Ethyl-1-butene, 2-Ethyl-2-butene, 2-Ethyl-3-butene, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, worunter der Allylrest bevorzugt ist.

C₂-C₆-Alkinyl steht - sofern nicht anders definiert - für einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der eine oder gegebenenfalls zwei Dreifachbindungen oder eine Dreifachbindung und eine Doppelbindung enthalten kann und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann. - Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise folgende Substituenten als C₂-C₆-Alkinylreste zu verstehen:

2-Propinyl (Propargyl), 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl oder 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, worunter der Propargylrest bevorzugt ist.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Bevorzugt sind cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Cyclooctyl, Cyclooctenyl, Cyclooctadienyl und Cyclononinyl genannt.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen - auch in Zusammensetzungen, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n) mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethylgruppe(n), Cyanogruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n),

Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden - substituiert sein kann; bevorzugter Arylrest ist ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, wobei als Substituenten Halogen - wie Fluor, Chlor oder Brom - Cyano sowie Hydroxyl bevorzugt sind.

Heteroaryl im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten kann und an den ein weiterer aromatischer Ring ankondensiert sein kann. Bevorzugt sind 5- und 6-gliedrige aromatische Ringe, die einen Sauerstoff, einen Schwefel und/oder bis zu zwei Stickstoffatomen enthalten und die gegebenenfalls benzokondensiert sind.

Als besondere heterocyclische Systeme seien beispielsweise Acridinyl, Acridonyl, Alkylpyridinyl, Anthrachinonyl, Ascorbyl, Azaazulenyl, Azabenzanthracenyl, Azabenzanthrenyl, Azachrysenyl, Azacyclazinyl, Azaindolyl, Azanaphthacenyl, Azanaphthalenyl, Azaprenyl, Azatriphenylenyl, Azepinyl, Azinoindolyl, Azinopyrrolyl, Benzacridinyl, Benzazapinyl, Benzofuryl, Benzonaphthyridinyl, Benzopyranonyl, Benzopyranyl, Benzopyronyl, Benzochinolinyl, Benzochinolizinyl, Benzothiepinyl, Benzothiophenyl, Benzylisoquinolinyl, Bipyridinyl, Butyrolactonyl, Caprolactamyl, Carbazolyl, Carbolinyl, Catechinyl, Chromenopyranyl, Chromonopyranyl, Cumaryl, Cumaronyl, Decahydrochinolinyl, Decahydrochinolonyl, Diazaanthracenyl, Diazaphenanthrenyl, Dibenzazapinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dichromylenyl, Dihydrofuranyl, Dihydroisocumarinyl, Dihydroisochinolinyl, Dihydropyranyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyridonyl, Dihydropyronyl, Dihydrothiopyranyl, Diprylenyl, Dioxanthylenyl, Oenantholactamyl, Flavanyl, Flavonyl, Fluoranyl, Fluoresceinyl, Furandionyl, Furanochromanyl, Furanonyl, Furanoquinolinyl, Furanyl, Euopyranyl, Euopyronyl, Heteroazulenyl, Hexahdropyrazinoisoquinolinyl, Hydrofuranyl, Hydrofuranonyl, Hydroindolyl, Hydropyranyl, Hydropyridinyl, Hydropyrrolyl, Hydrochinolinyl, Hydrothiochromenyl, Hydrothiophenyl, Indolizidinyl, Indolizinyl, Indolonyl, Isatanyl, Isatogenyl, Isobenzofurandionyl, Isobenzfuranyl, Isochromanyl, Isoflavonyl, Isoindolinyl, Isoindolobenzazapinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl, Isochinuclidinyl, Lactamyl, Lactonyl, Maleimidyl, Monoazabenzonaphthetyl, Naphthalenyl, Naphthimidazopyridindionyl, Naphthindolizinedionyl, Naphthodihdropyranyl, Naphthofuranyl, Naphthyridinyl, Oxepinyl, Oxindolyl, Oxolenyl, Perhydroazolopyridinyl, Perhydroindolyl, Phenanthrachinonyl, Phthalideisoquinolinyl, Phthalimidyl, Phthalonyl, Piperidinyl, Piperidonyl, Prolinyl, Pyrazinyl, Pyranoazinyl, Pyranoazolyl, Pyranopyrandonyl, Pyranopyridinyl,

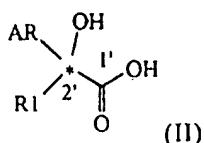
Pyranochinoliny, Pyranopyrazinyl, Pyranyl, Pyrazolopyridinyl, Pyridinethionyl, Pyridinonaphthalenyl, Pyridinopyridinyl, Pyridinyl, Pyridocolinyl, Pyridoindolyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Pyridopyrrolyl, Pyridochnoliny, Pyronyl, Pyrrocolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolizidinyl, Pyrrolizinyl, Pyrrolodiazinyl, Pyrrolonyl, Pyrrolopyrimidinyl, Pyrrolochnolonyl, Pyrrolyl, Chinacridonyl, Chinoliny, Chinolizidinyl, Chinolizinyl, Chinolonyl, Chinuclidinyl, Rhodaminy, Spirocumaranyl, Succinimidyl, Sulpholanyl, Sulpholenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydrothiapyranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydropyranonyl, Tetrahydropyranyl, Tetrynol, Thiaphenyl, Thiachromanyl, Thiadecaliny, Thianaphthenyl, Thiapyranyl, Thiapyronyl, Thiazolopyridinyl, Thienopyridinyl, Thienopyrrolyl, Thienothiophenyl, Thiepinyl, Thiochromenyl, Thiocumarinyl, Thiopyranyl, Triazaanthracenyl, Triazinoindolyl, Triazolopyridinyl, Tropanyl, Xanthenyl, Xanthonyl, Xanthydrolyl, Adeninyl, Alloxanyl, Alloxazinyl, Anthranilyl, Azabenzanthrenyl, Azabenzonaphthenyl, Azanaphthacenyl, Azaphenoxazinyl, Azapurinyl, Azinyl, Azoloazinyl, Azolyl, Barbituric Acid, Benzazinyl, Benzimidazolethionyl, Benzimidazolonyl, Benzothiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzocinnolinyl, Benzodiazocinyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxolyl, Benzopyridazinyl, Benzothiazepinyl, Benzothiazinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazinyl, Benzoxazolinonyl, Benzoxazolyl, Cinnolinyl, Depsidinyl, Diazaphenanthrenyl, Diazepinyl, Diazinyl, Dibenzoxazepinyl, Dihydrobenzimidazolyl, Dihydrobenzothiazinyl, Dihydrooxazolyl, Dihdropyridazinyl, Dihdropyrimidinyl, Dihydrothiazinyl, Dioxanyl, Dioxenyl, Dioxepinyl, Dioxinonyl, Dioxolanyl, Dioxolonyl, Dioxopiperazinyl, Dipyrimidopyrazinyl, Dithiolanyl, Dithiolenyl, Dithioly, Flaviny, Europyrimidinyl, Glycocyamidinyl, Guaninyl, Hexahydropyrazinoisoquinolinyl, Hexahydropyridazinyl, Hydantoinyl, Hydroimidazolyl, Hydroparazinyl, Hydropyrazolyl, Hydropyridazinyl, Hydropyrimidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, Imidazoquinazolinyl, Imidazothiazolyl, Indazolebenzopyrazolyl, Indoxazeny, Inosinyl, Isoalloxazinyl, Isothiazolyl, Isoxazolidinyl, Isoxazolinonyl, Isoxazolinyl, Isoxazolonyl, Isoxazolyl, Lumazinyl, Methylthyminyl, Methyluracilyl, Morpholiny, Naphthimidazolyl, Oroticil, Oxathianyl, Oxathiolanyl, Oxazinonyl, Oxazolidinonyl, Oxazolidinyl, Oxazolidonyl, Oxazolinonyl, Oxazolinyl, Oxazolonyl, Oxazolopyrimidinyl, Oxazolyl, Perhydrocinnolinyl, Perhydropyrroloazinyl, Perhydropyrrolothiazinyl, Perhydrothiazinonyl, Perimidinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phenoxazonyl, Phthalazinyl, Piperazindionyl, Piperazinodionyl, Polyquinoxaliny, Pteridinyl, Pterinyl, Purinyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolidonyl, Pyrazolinonyl, Parazolinyl, Pyrazolobenzodiazepinyl, Pyrazolonyl, Pyrazolopyrimidinyl, Pyrazolotriazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridazonyl, Pyridopyrazinyl, Pyridopyrimidinyl, Pyrimidinethionyl, Pyrimidinyl, Pyrimidionyl, Pyrimidoazepinyl, Pyrimidopteridinyl, Pyrrolobenzodiazepinyl,

Pyrrolodiazinyl, Pyrrolopyrimidinyl, Chinazolidinyl, Chinazolinonyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Sultamyl, Sultinyl, Sultonyl, Tetrahydrooxazolyl, Tetrahydropyrazinyl, Tetrahydropyridazinyl, Tetrahydroquinoxaliny, Tetrahydrothiazolyl, Thiazepinyl, Thiazinyl, Thiazolidinonyl, Thiazolidinyl, Thiazolinonyl, Thiazolinyl, Thiazolobenzimidazolyl, Thiazolyl, Thienopyrimidinyl, Thiazolidinonyl, Thyminyl, Triazolopyrimidinyl, Uracilyl, Xanthinyl, Xylitolyl, Azabenzonaphththenyl, Benzofuroxanyl, Benzothiadiazinyl, Benzotriazepinonyl, Benzotriazolyl, Benzoxadiazinyl, Dioxadiazinyl, Dithiadazolyl, Dithiazolyl, Furazanyl, Furoxanyl, Hydrotriazolyl, Hydroxytrizinyl, Oxadiazinyl, Oxadiazolyl, Oxathiazinonyl, Oxatriazolyl, Pentazinyl, Pentazolyl, Petrazinyl, Polyoxadiazolyl, Sydonyl, Tetraoxanyl, Tetrazepinyl, Tetrazinyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Thiadiazolinyl, Thiadiazolyl, Thiadioxazinyl, Thiatriazinyl, Thiatriazolyl, Thiatriazolyl, Triazepinyl, Triazinoindolyl, Triazinyl, Triazolinedionyl, Triazolinyl, Triazolyl, Trioxanyl, Triphenodioxazinyl, Triphenodithiazinyl, Trithiadiazepinyl, Trithianyl, oder Trioxolanyl genannt.

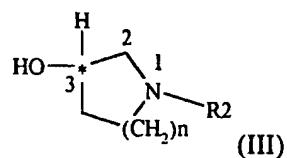
Als pharmazeutisch geeignetes Salz wird das Salz einer pharmakologisch unbedenklichen Säure bezeichnet.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, bei welchem eine vorzugsweise tertiäre Aminoalkoholkomponente in enantiomerenreiner Form und die Säure in enantiomerenreiner oder bevorzugt razemischer Form zum Ester umgesetzt wird und abschließend die Quarternierung unter Verwendung eines geeigneten Alkylierungsmittels, vorzugsweise eines Alkylhalogenids, erfolgt. In der bevorzugten Verfahrensvariante erfolgt nach Einbringung der razemischen Säure in den Ester die Trennung der entstehenden Diastereomere durch Kristallisation. Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Anwendung der enantiomerenreinen Ester der allgemeinen Formel I in Arzneimitteln.

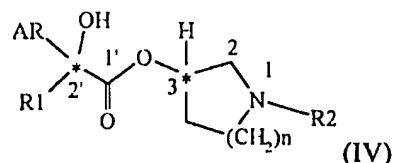
Die erfundungsgemäßen enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach Verfahren hergestellt werden, die an sich aus dem Stand der Technik bekannt sind. Die essentiellen Schritte des Herstellungsverfahrens bestehen insbesondere darin, daß man eine enantiomerenreine α -Hydroxycarbonsäure (R- oder S- Enantiomer) der allgemeinen Formel II,



worin R_1 und AR die zuvor genannte Bedeutung haben, oder ihren Ester, bevorzugt einen C_1 - C_3 Alkylester, oder ein aktiviertes Säurederivat mit einem enantiomerenreinen Alkohol der allgemeinen Formel III (R- oder S-Enantiomer),



worin R_2 und n die vorgenannte Bedeutung haben, umgesetzt und so erhaltenen enantiomerenreinen Ester der allgemeinen Formel IV



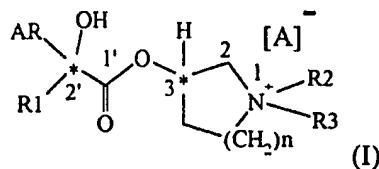
mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel V,



in der X eine gegen eine tertiäre Aminogruppe substituierbare Austrittsgruppe verkörpert, umgesetzt und das resultierende Salz isoliert bzw. umgesetzt.

Im bevorzugten Verfahren wird die Säure der allgemeinen Formel II in razemischer Form mit der enantiomerenreinen Aminoalkoholkomponente der allgemeinen Formel III umgesetzt und das resultierende Diastereomerengemisch nach an sich aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren - insbesondere auf dem Wege der Kristallisation - bevorzugt unter Verwendung einer enantiomerenreinen Hilfssäure - getrennt.

Ester von Aryl-cycloalkyl-hydroxysäuren mit cyclischen Alkoholen, in welchen ein quartärer Stickstoff vorhanden ist, und welche mit der allgemeinen Formel I



beschrieben werden, bestehend aus einer Hydroxycarbonsäure, in welcher AR einen aromatischen Ring bedeutet und in welcher R₁ einen cycloaliphatischen Ring bedeutet und bestehend aus einer Alkoholkomponente, in welcher sich die Hydroxylgruppe an einem Dimethylpyrrolidiniumring (n=1) oder Dimethylpiperidiniumring (n=2) befindet, in welchem R₂ = R₃ ein Niederalkyl bedeutet, und in welcher A ein Halogenid bedeutet, wurden in einigen Fällen als Spasmolytika beschrieben. Wenn die beiden Reste R₂ und R₃ identisch sind, weisen Verbindungen der allgemeinen Formel I zwei Chiralitätszentren auf. Das eine Zentrum ist dem Säureteil zuzuordnen und betrifft die mit 2' bezeichnete Position, das zweite Chiralitätszentrum befindet sich im cyclischen Ringsystem an der mit 3 bezeichneten Position. Da Verbindungen dieser Struktur somit zwei Chiralitätszentren aufweisen, sind im Prinzip vier Stereoisomere (3R,2'R; 3S,2'R; 3R,2'S und 3S,2'S) denkbar. Bisher wurden reine Stereoisomere der allgemeinen Formel I weder isoliert noch synthetisch hergestellt, oder - was für den Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung grundlegend ist - pharmakologisch untersucht. Der wichtigste, auch in der Therapie eingesetzte Vertreter der allgemeinen Formel I ist Glycopyrroniumbromid (AR = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = Br). Mit dem internationalen Freinamen Glycopyrroniumbromid wird das razemische Diastereoisomerengemisch, in welchem also alle vier Stereoisomere enthalten sind, beschrieben.

Bisher bekanntgewordene Publikationen und Patente befassen sich entweder mit dem als Stereoisomerengemisch vorliegenden Wirkstoff Glycopyrroniumbromid (CAS 596-51-0), mit erythro- (RN 59677-73-5) bzw. threo- (RN 59677-70-2) konfigurierten Racematen des tert. Aminoesters (CRN 131118-11-1), welche lediglich als Vorstufe bei der Synthese der Verbindungen der Formel I angesehen werden können, oder dem Stereoisomerengemisch des analogen Cyclohexyl-Derivates (R₁ = Cyclohexyl) der allgemeinen Formel I (mit n = 1) (RN 101564-29-8). In den Publikationen zu den Chemical Abstracts Zitaten 80:53209h und 80:53214f sind Ergebnisse von Kristallstrukturanalysen der als Stereoisomerengemische vorliegenden Verbindungen Glycopyrroniumbromid und Hexapyrroniumbromid beschrieben. Die Publikationen zu den Chemical Abstracts Zitaten 80: 66587e, 80:66588f und 89:191258 beschreiben Ergebnisse von pharmakologischen Untersuchungen mit dem Stereoisomerengemisch der Verbindung

Glycopyrroniumbromid bzw. von Kombinationspräparaten dieser Substanz mit Neostigmin und Pyridostigmin. Die Publikationen zu den Abstracts 84:43164h und 85:32832u beschreiben die teilweise Trennung des Stereoisomerengemisches auf dem Wege einer Kristallisation mit 5-Nitroisophthalsäure und die NMR-Untersuchung der bereits oben erwähnten threo- bzw. erythro-konfigurierten Racemate. Hierbei gelang den Autoren, ausgehend vom Stereoisomerengemisch (CRN 131118-11-1), lediglich die Diastereomerentrennung in die zwei Razemate, jedoch keine Herstellung der enantiomerenreinen Verbindungen. Die Publikationen zu den Chemical Abstracts Zitaten 96:29498m, 105:48928x, 113:158782t, 89: 191258k, sowie das europäische Patent EP 128886 A2 beschreiben Ergebnisse von Studien zur chromatographischen Analytik des Stereoisomerengemisches der Verbindung Glycopyrroniumbromid bzw. die Herstellung der verwendeten stationären Phasen. In keiner der aufgeführten Publikationen wird eine Enantiomerentrennung bzw. Isolierung der einzelnen Stereoisomere der allgemeinen Formel I berichtet. Eine HPL-chromatographische Trennung gelang in allen aufgeführten Fällen nur auf der Stufe der Diastereomeren. Die Herstellung der in der Patentanmeldung beanspruchten enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel I ist aus dem Stand der Technik noch nicht bekannt.

Die pharmakologische Wirkung von Arzneistoffen der allgemeinen Formel I basiert auf ihrer Interaktion mit muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (Muskarinrezeptoren). Sie werden daher als m-Cholinozeptor-Antagonisten, bzw. Parasympatholytika oder - wegen ihrer erschlaffenden Wirkung auf die glatte Muskulatur - als neurotrope Spasmolytika bezeichnet. Die vielfältigen Wirkungen der Parasympatholytika umfassen: Beschleunigung der Herzfrequenz, Reduktion der Sekretion der Tränen-, Speichel- und Schweiß-Sekretion sowie der Drüsen des Verdauungstraktes, Erschlaffung der glatten Muskulatur der Bronchien, des Magen-Darm-Kanals, der Gallenwege, Uteren und der Harnblase, Erweiterung der Pupillen und Akkommodationsstörung. Quartäre Spasmolytika, zu welchen auch die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I gehören, überwinden die Blut-Hirn-Schranke nicht und sind daher zentral unwirksam. Je nach Art der Anwendung sind die gewünschten und unerwünschten Wirkungen von Parasympatholytika verschieden. Verwendet man diese Substanzen als Spasmolytika, so wird man beispielsweise die verminderte Speichelsekretion oder die Pupillenerweiterung als Nebenwirkung bezeichnen.

Aufgrund der Forschungen der letzten Jahre ist es bekannt, daß Muskarinrezeptoren keine einheitliche Struktur besitzen, sondern daß die pharmakologischen Wirkungen auf Interaktionen mit

mindestens vier verschiedenen Muskarinrezeptor-Subtypen zurückzuführen sind. Diese weisen einerseits eine unterschiedliche Verteilung in verschiedenen Organen auf, andererseits sind bei manchen neuronalen Signalübertragungskaskaden verschiedene Muskarinrezeptor-Subtypen mit verschiedenen Funktionen involviert. Verschiedene Wirkungen bzw. Nebenwirkungen lassen sich auf Interaktionen mit den verschiedenen Rezeptorsubtypen zurückführen, so daß eine hohe Subtypspezifität ein Ziel bei der Entwicklung moderner Spasmolytika ist. Glycopyrroniumbromid ist ein lange etablierter Wirkstoff, der den Anforderungen eines "modernen" Therapeutikums dieses Typs nicht entspricht. Glycopyrroniumbromid ist jedoch nicht nur ein Razemat, sondern darüber hinaus ein Diastereomerengemisch, bei welchem je nach Herstellungsprozedur die Verhältnisse der einzelnen Isomere im Produkt sogar schwanken können. Somit kann es bei solchen isomeren Wirkstoffgemischen zu zufälligen Subtypprofilen kommen, wodurch ein gezielter Einsatz erschwert und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen provoziert wird.

Häufig liegt bei der Trennung des Razemates eines Arzneistoffes in Enantiomere die pharmakologische Wirkung ausschließlich bei einem der Enantiomere. Aus Beispiel 9, vor allem aus der logarithmisch aufgetragenen Graphik Fig 1, kann entnommen werden, daß bei Verbindungen gemäß der vorliegenden Patentanmeldung alle Isomere im Prinzip Rezeptoraffinität aufweisen können. Jedoch zeigen die einzelnen Enantiomere zum einen deutliche Unterschiede in ihren Affinitäten, zum anderen ergeben sich auch deutliche Abweichungen in der Subtypspezifität M₁ - M₄, wobei die Unterschiede in den Affinitäten maximal einen Faktor von etwa 1000 ausmachen. Gerade die hohe Affinität zum M₃-Rezeptor-Subtyp bei einer relativ niederen Affinität zum M₂-Rezeptor-Subtyp macht die bevorzugt beanspruchten höher affinen Enantiomere (etwa in Beispiel 9: 1b und 1c) zu besonders geeigneten Wirkstoffen zur Therapie von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes und des Urogenitaltraktes sowie zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen. Durch ein besonders günstiges Subtypprofil und eine durch ihre hohe Affinität bedingte besonders niedrige Dosierungsmöglichkeit bringen sie einen effizienteren therapeutischen Erfolg bei deutlich reduziertem Nebenwirkungspotential.

Ein weiterer besonders wichtiger Faktor bei der therapeutischen Anwendung von Enantiomeren der allgemeinen Formel I besteht in der kinetischen Subtypselektivität. Wie Beispiel 10, bzw. Fig. 2 entnommen werden kann, liegen die Dissoziationshalbwertszeiten der einzelnen Enantiomere 1a - 1d der Verbindung der allgemeinen Formel I (AR = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = I) beim M₃-Rezeptor-Subtyp zwischen 1 Minute und 120 Minuten, während die

Dissoziationshalbwertzeiten an den Subtypen M₁, M₂ und M₄ im Bereich von wenigen Minuten liegen. Gerade Verbindungen mit einer besonders langen Dissoziationshalbwertszeit erlauben wegen ihrer starken Haftung eine besonders niedere Dosierung bei lange anhaltendem therapeutischem Effekt. Die Möglichkeit, durch gezielte Auswahl eines Enantiomers mit bestimmter Dissoziationshalbwertszeit die Dauer der pharmakologischen Wirkung gezielt zu beeinflussen, stellt einen weiteren wichtigen Fortschritt der Verbindungen der vorliegenden Patentanmeldung gegenüber dem Stand der Technik dar. Die beschriebenen Eigenschaften waren nicht vorhersehbar, auch gab es keine Hinweise in der Literatur.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß sich enantiomerenreine Ester der allgemeinen Formel I gegenüber dem Stand der Technik durch ihre pharmakodynamische Selektivität auszeichnen. Sie besitzen in der bevorzugt beanspruchten Konfiguration eine deutlich höhere Affinität zu muskarinischen M₃- als zu M₂-Rezeptoren und zeigen darüber hinaus eine kinetische Selektivität für M₃-Rezeptoren, d.h. sie diffundieren nur langsam von diesem Rezeptortyp. Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sie sich ganz besonders zur Therapie von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals und des Urogenitaltraktes sowie zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen, wie Asthma bronchiale und chronische Bronchitis. Im Vergleich zu den bisher angewandten, nichtselektiven Parasympatholytika weisen sie aufgrund ihrer definierten Subtypselektivität deutliche Unterschiede in den pharmakologischen Eigenschaften auf. Im Vergleich zu bekannten Stereoisomerengemischen oder Razematen können die Verbindungen zudem in besonders niedriger Dosierung eingesetzt werden (Vermeidung von enantiomerem Ballast!). Aus diesen Gründen sind Nebenwirkungen mit Sicherheit in deutlich geringerem Umfang zu erwarten.

Demgemäß ist die Verwendung von enantiomerenreinen Estern (3R,2'R-, 3S,2'R-, 3R,2'S- bzw. 3S,2'S-Enantiomer) der allgemeinen Formel I in Arzneimitteln zur Therapie von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals und des Urogenitaltraktes sowie zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale, chronische Bronchitis) ein bevorzugter Gegenstand der Erforschung.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Enantiomeren der allgemeinen Formel I mit hoher M₃-Subtypselektivität (pK_i größer als 10) und großen Dissoziationshalbwertszeiten am M₃-Rezeptor in Arzneimitteln zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen, bevorzugt Asthma bronchiale und chronische Bronchitis.

Die beschriebene Erfindung wird nunmehr durch die folgenden Beispiele erläutert. Verschiedenartige, andere Ausgestaltungen werden für den Fachmann aus der vorliegenden Beschreibung ersichtlich. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Beispiele und die Beschreibung lediglich zur Erläuterung vorgesehen und nicht als Einschränkung der Erfindung anzusehen sind.

Beispiele:

Beispiel 1:

Herstellung von (3S,2'S) 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium-iodid 1a (allg. Formel I, Ar = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n=1, A = I).

In einer trockenen Reaktionsapparatur werden 20 mmol (3S)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und 24 mmol 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-phenylessigsäuremethylester in 500 ml n-Heptan abs. vorgelegt. Anschließend werden 200 ml Heptan zum Entfernen aller Feuchtigkeitsspuren überdestilliert und durch den Wasserabscheider abgelassen. Nach dem Abkühlen werden 2 mmol NaH oder NaOMe (10 mol%) zugesetzt und wiederum zum Sieden erhitzt. Die Temperatur wird so gewählt, daß das n-Heptan nur langsam überdestilliert. Die übergehende Menge wird über 5-6 h fortlaufend aus dem Tropftrichter ersetzt, bis der Hydroxyester vollständig umgesetzt ist. Nach wäßriger Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und Extraktion mit Ether wird das Rohprodukt über Na₂SO₄ / K₂CO₃ 2:1 getrocknet. Nach Absaugen vom Trockenmittel wird im Eisbad vorgekühlt und unter Eiskühlung bis zur Sättigung mit etherischer HCl / 2-Butanon versetzt. Hierbei fällt das Produkt zunächst ölig an. Durch Zusatz von 2-Butanon bzw. durch Abdestillieren von Ether erhält man eine klare Lösung, aus der unter Eiskühlung das Hydrochlorid des Diasteromerengemisches (3S,2'R/S)- 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-pyrrolidin (allg. Formel IV Ar = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = Methyl, n = 1) auskristallisiert. Ausbeute 15,7 mmol. Fp. 176°C.

Herstellung der Hydrogentartrate: Diastereomerentrennung durch fraktionierende Kristallisation:

Zur Herstellung der Hydrogentartrate überführt man 15 mmol des oben beschriebenen Hydrochlorids mit NaHCO₃ / K₂CO₃ Puffer pH 10 in einen Scheidetrichter und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit je 150 ml Diethylether. Die vereinten etherischen Phasen werden mit 100 ml Ethylacetat versetzt und über Na₂SO₄ / K₂CO₃ 2:1 getrocknet. Nach Absaugen vom Trockenmittel wird am

Rotationsverdampfer auf ca. 100 ml Volumen reduziert. Die Lösung wird auf ca. 60°C erhitzt und mit einer Lösung von 1,2 eq (18mmol) enantiomerenreiner Weinsäure in Ethylacetat versetzt. Das Hydrogentartrat kristallisiert über Nacht im Kühlschrank. Durch mehrfaches Umkristallisieren lassen sich die Diastereomeren bis zu einem de von 99% trennen. Ausbeute 8,3 mmol
 (3S,2'S)- 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-pyrrolidin, D-(-)-Hydrogentartrat allg. Formel IV (AR = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = Methyl, n = 1): Smp.178-179°C ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz CD₄O): δ (ppm) 1,3-1,7 (M,8H,Cyclopentyl-CH₂), 2,05-2,1 (M,1H,C4), 2,39-2,46 (M,1H,C4), 2,77 (S,3H,N-Methyl), 2,97-3,0 (M,1H,Cyclopentyl C1), 3,18-3,25 (dd,1H,C2, 2J=12,8 Hz,3J=0-1 Hz), 3,31-3,5 (M,2H,C5), 3,6-3,7 (dd,1H,3J=5,2Hz,2J=13Hz,C2), 4,42 (S,2H,Tartrat), 5,34-5,39 (M,1H,C3), 7,2-7,8 (M,5H) Zuordnung aufgrund H,H-COSY-NMR

Quarternierung:

Nach Freisetzen der Basen durch Extraktion mit Ether gegen Bicarbonat-Puffer pH 10 und Trocknen über Na₂SO₄ / K₂CO₃ 2:1 wird durch Zugabe von 3eq (20 mmol) Methyliodid quaterniert und das kristallin anfallende Produkt (3S,2'S)-3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium-iodid 1a (allg. Formel I, AR = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = I) abgesaugt. (Die Bestimmung der Diastereomerenüberschüsse kann durch HPLC-Methoden an β-Cyclodextrin- und "Whelck"-Phasen bzw. durch Auswertung von NMR-Spektren der oben beschriebenen Hydrogentartrate erfolgen.)

(3S,2'S)- 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium-iodid (1a)
 allg. Formel I (AR = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = I) Smp.165°C
¹H-NMR (300MHz CD₄O) δ (ppm) (1,15-1,4 (M,2H), 1,5-1,7 (M,6H),Cyclopentyl-Methylen), 2,2 (M,1H,C 4), 2,63 (M,1H,C 4), 2,9 (S,3H,N-Methyl), 2,93-2,99 (M,1H,Cyclopentyl-Methin), 3,1 (S,3H,N-Methyl), 3,43-3,47 (dd,1H,C2, 2J=14Hz,3J=0Hz), 3,5-3,7 (M,2H,C5), 3,75 (dd,1H,C2, 2J=13,7Hz,3J=6,05Hz), 5,38 (M,1H,C3), 7,15-7,4 (M,3H), 7,5-7,65 (M,2H)
¹³C-NMR 52 MHz CD₄O δ (ppm) (24,4-25,4) (4t,Cyclopentyl-methylen), 28,5 (t,C4), 47,4 (t,Cyclopentyl-Methin), 51,3 (q,N-Methyl), 51,8 (q,N-Methyl), 63,6 (t,C5), 68,9 (t,C2), 72,0 (d,C3), 78,4 (s,Hydroxyester C2), 124,5 (d), 126,1 (d), 126,7 (d), 140,5 (s), 172,4 (s)

Die Bestimmung der Diastereomerenreinheit (de) erfolgte durch Vergleich der Integrale der N-Methyl-protonen der diastereomeren Hydrogentartrate in ¹H-NMR-Spektren (300 MHz, CD₄O),

bzw. durch HPLC-Analytik an β -Cyclodextrinphasen. (Cyclobond β -CD-OH, 50*0,4 cm, Puffer: 85%H₂O, 15% CH₃CN, 0,2% CH₃COOH V/V, 0,35 ml/min isokratisch, UV-Detektion: 236 nm).

Beispiel 2:

Herstellung von (3S,2'R) 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium-iodid 1b (allg. Formel I, Ar = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = I)

Aus den Mutterlaugen der unter Beispiel 1 beschriebenen Diastereomerentrennung wird durch Zusatz von Ether das D-(-)-Hydrogentartrat der (3S,2'R)-konfigurierten Verbindung kristallisiert. Mehrfaches Umkristallisieren führt zu einem de von > 98%.

(3S,2'R)-3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-pyrrolidin, D-(-)-Hydrogentartrat (allg. Formel IV AR = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = Methyl, n = 1): Smp. 158-160°C, ¹H-NMR (300 MHz CD₄O): δ (ppm) 1,3-1,7 (M,8H,Cyclopentyl-CH₂), 2,0-2,1 (M,1H,C4), 2,39-2,46 (M,1H,C4), 2,81 (S,3H,N-Methyl), 2,93-3,05 (M,1H,Cyclopentyl C1), 3,24-3,4 (M,3H,C2,C5), 3,63-3,7 (dd,1H, ³J=5,2Hz, ²J=13Hz, C2), 4,42 (S,2H,Tartrat), 5,38 (M,1H,C3), 7,2-7,7 (M,5H) Zuordnung aufgrund H,H-COSY-NMR.

Die Quarternierung erfolgte ebenfalls wie oben beschrieben und liefert das kristallin anfallende Produkt (3S,2'R) 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium-iodid 1b (allg. Formel I, AR = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = I). Smp. 108-109°C ¹H-NMR (300MHz CD₄O): δ (ppm) (1,15-1,4 (M,2H), 1,5-1,7 (M,6H), Cyclopentyl-Methylen), 2,2 (M,1H,C 4), 2,65-2,85 (M,1H,C 4), 3,01 (M,1H,Cyclopentyl-Methin), 3,06 (S,3H,N-Methyl), 3,1 (S,3H,N-Methyl), 3,55-3,8 (M,3H,C2,C5), 4,07 (dd,1H,C2, ²J=13,8Hz, ³J=6,2Hz), 5,48 (M,1H,C3), 7,26-7,4 (M,3H), 7,5-7,65 (M,2H).

¹³C-NMR (50 MHz CD₄O) / DEPT und CH-Korelation): δ (ppm) (27,0 (t), 27,4 (t), 27,41 (t), 28,06 (t), Cyclopentyl-methylen), 31,26 (t,C4), 46,6 (t,Cyclopentyl-Methin), 53,8 (q,N-Methyl), 54,3 (q,N-Methyl), 66,2 (t,C5), 71,5 (t,C2), 74,5 (d,C3), 81,2 (s,Hydroxyester C2), 127 (d), 128,8 (d), 129,3 (d), 143,2 (s), 175,0 (s).

Die Bestimmung der Diastereomerenreinheit erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 3:

Herstellung von (3R,2'R)- 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium-iodid 1c (allg. Formel I, Ar = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = I)

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 1 beschrieben, ausgehend von (3R)-1-Methyl-3-pyrrolidinol unter Verwendung von L(+)-Weinsäure zur Diastereomerentrennung. Das unter Beispiel 1 beschriebene Verfahren liefert (3R,2'R)- 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium-iodid 1c (allg. Formel I, Ar = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = I). Die [¹H]- und [¹³C]-NMR analytischen Daten stimmen mit jenen der in Beispiel 1 aufgeführten (3S,2'S)-konfigurierten Verbindung 1a überein. Smp. 165-166°C

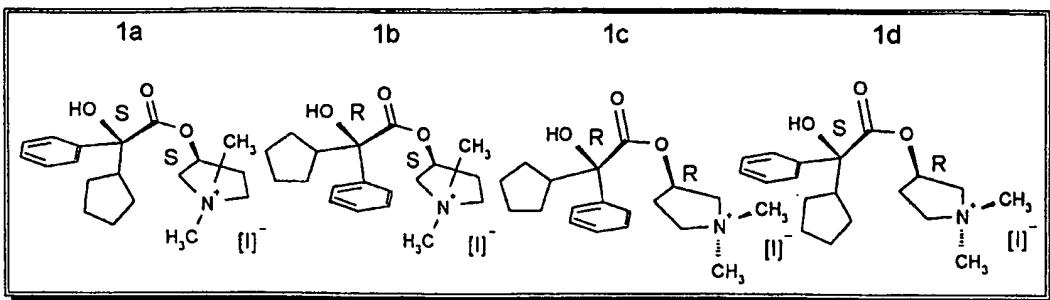
Die Bestimmung der Diastereomerenreinheit erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 4:

Herstellung von (3R,2'S) 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium-iodid 1d (allg. Formel I, Ar = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = I)

Aus den Mutterlaugen der unter Beispiel 1 beschriebenen Diastereomerentrennung der 3R-konfigurierten Verbindungen wird durch Zusatz von Ether das L-(+)-Hydrogentartrat der (3R,2'S)-konfigurierten Verbindung kristallisiert. Mehrfaches Umkristallisieren führt zu einem de von > 98%. Die Quarternierung erfolgt ebenfalls wie in Beispiel 1 beschrieben und liefert das kristallin anfallende Produkt (3R,2'S)- 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium-iodid 1d (allg. Formel I, AR = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = I). Die [¹H]- und [¹³C]-NMR analytischen Daten stimmen mit jenen der in Beispiel 2 aufgeführten (3S,2'R)-konfigurierten Verbindung 1b überein. Smp. 107-108°C

Die Bestimmung der Diastereomerenreinheit erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben.



Formeln der Enantiomere 1a - 1d der Beispiele 1 - 4

Beispiel 5:

Herstellung von (3S,2'S)-3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidiniumbromid 2a (allg. Formel I, Ar = Phenyl, R₁ = Cyclohexyl, R₂ = R₃ = Methyl, n=1, A = Br)

Die Herstellung der unter Beispiel 5 aufgeführten Verbindung erfolgt ausgehend von (3S)-1-Methyl-3-pyrrolidinol, 2-Cyclohexyl-2-hydroxy-phenylessigsäuremethylester und NaOMe nach dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren. Umesterung und Diastereomerentrennung der 3S-konfigurierten L (+)-Hydrogentartrate erfolgen in analoger Art und Weise.

(3S,2'S)- 3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-pyrrolidin, L(+)-hydro-gentartrat: allg. Formel IV (AR = Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = Methyl n = 1): ¹H-NMR (300 MHz CD₄O): δ (ppm) 1,12-1,2 (M,4H,Cyclohexyl-CH₂), 1,2-1,64 (M,3H,Cyclohexyl-CH₂), 1,64-1,67 (M,2H,Cyclohexyl-CH₂), 1,75-1,85 (M,1H,Cyclohexyl-CH₂), 2,03-2,1 (M,1H,C4), 2,25-2,4 (M,1H,Cyclohexyl-Methin), 2,40-2,55 (M,1H,C4), 2,78 (S,3H,N-Methyl), 3,22 (dd,1H,C2, 2J =13,3 Hz, ³J=0-1 Hz), 3,27-3,51 (M,2H,C5), 3,65 (dd,1H,3J=5,42Hz, 2J=13, 2Hz,C2), 4,42 (S,2H,Tartrat), 5,37 (M,1H,C3), 7,2-7,61 (M,5H). Die Zuordnung erfolgte aufgrund H,H-COSY-NMR-Spektren. ¹³C-NMR (50 MHz CD₄O / DEPT): δ (ppm) (26,71 (t), 27,35(t), 27,47 (t), 28,71 (t), Cyclohexyl-Methylen), 31,8 (t,C4), 42,5 (q,N-Methyl), 46,92 (d,Cyclohexyl-methin), 55,35 (t,C5), 61,24 (t,C2), 74,2 (d,Tartrat-Methin), 75,2 (d,C3), 82,7 (s,Hydroxyester C2'), 126,9 (d), 128,7 (d), 129,2 (d), 142,1 (s), 175,0 (s,Tartrat-Carboxyl), 177,2 (s,Hydroxyester-Carboxyl).

Zur Quarternierung wird in Abwandlung der unter Beispiel 1 aufgeführten Vorschrift Methylbromid in tert. Butyl-methylether verwendet.

(3S, 2'S) 3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidiniumbromid 2a: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CD₄O): δ (ppm) (1,1-2,0 (M,10H), Cyclohexyl-Methylen), 2,1-2,3 (M,1H,cHex-Methin), 2,35-2,45 (M,1H,C4), 2,65-2,85 (M,1H,C4), 3,07 (S,3H,N-Methyl), 3,21 (S,3H,N-Methyl), 3,55-3,8 (M,3H,C2,C5), 3,85 (dd,1H,C2, $^2\text{J}=13,8\text{Hz}$, $^3\text{J}=6,1\text{Hz}$), 5,47 (M,1H,C3), 7,25-7,4 (M,3H), 7,55-7,65 (M,2H)

Die Bestimmung der Diastereomerenreinheit (de) erfolgte durch Vergleich der Integrale der N-Methyl-protonen der diastereomeren Hydrogentartrate bei 2,78 ppm und 2,82 ppm in $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz, CD₄O).

Beispiel 6:

Herstellung von (3S,2'R) 3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidiniumbromid 2b (allg. Formel I, Ar = Phenyl, R₁ = Cyclohexyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = Br)

Aus den Mutterlaugen der Diastereomerentrennung zur Herstellung von (3S,2'S) 3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidiniumbromid (Beispiel 5) wird nach Freisetzen des tertiären Aminoesters die diastereomere Verbindung (3S,2'R)-3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-pyrrolidin, D(-)-Hydrogentartrat kristallisiert.

(3S,2'R) 3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-pyrrolidin, D(-)-Hydrogen-tartrat:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CD₄O): δ (ppm) 1,12-1,2 (M,4H,Cyclohexyl-CH₂), 1,2-1,64 (M,3H,Cyclohexyl-CH₂), 1,64-1,67 (M,2H,Cyclohexyl-CH₂), 1,75-1,85 (M,1H,Cyclohexyl-CH₂), 2,03-2,08 (M,1H,C4), 2,25-2,4 (M,1H,Cyclohexyl-Methin), 2,40-2,55 (M,1H,C4), 2,82 (S,3H,N-Methyl), 3,27-3,34 (M,2H,C5,C2), 3,44 (M,1H,C5), 3,73 (dd,1H, $^3\text{J}=5,45\text{Hz}$, $^2\text{J}=13,3\text{Hz}$, C2), 4,42 (S,2H,Tartrat), 5,37 (M,1H,C3), 7,2-7,61 (M,5H) Zuordnung aufgrund H,H-COSY-NMR. $^{13}\text{C-NMR}$ (62,5 MHz CD₄O): δ (ppm) (25,31 (t), 26(t), 26,1 (t), 27,32 (t), Cyclohexyl-Methylen), 30,57 (t,C4), 41,1 (q,N-Methyl), 45,6 (d,Cyclohexyl-Methin), 53,93 (t,C5), 59,7 (t,C2), 72,8 (d,Tartrat-Methin), 73,82 (d,C3), 81,3 (s,Hydroxyester C2'), 125,54 (d), 127,2 (d), 127,8 (d), 140,85 (s), 173,64 (s,Tartrat-Carboxyl), 175,8 (s,Hydroxyester-Carboxyl)

Nach Quarternierung mit Methylbromid in tert.Butyl-Methylether erhält man (3S,2'R)-3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidiniumbromid. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz CD₄O): δ (ppm) (1,1-1,8 (M,10H), Cyclohexyl-Methylen), 2,2-2,4 (M,2H,C4&cHex-Methin), 2,65-2,85 (M,1H,C 4), 3,03 (S,3H,N-Methyl), 3,21 (S,3H,N-Methyl), 3,55-3,8 (M, 3H, C2, C5), 3,86

(dd, 1H, C2, $^2J=13,8$ Hz, $^3J=6,1$ Hz), 5,48 (M, 1H, C3), 7,25-7,4 (M, 3H), 7,57-7,65 (M, 2H). Die Bestimmung der Diastereomerenreinheit (de) erfolgte wie in Beispiel 5 beschrieben.

Beispiel 7:

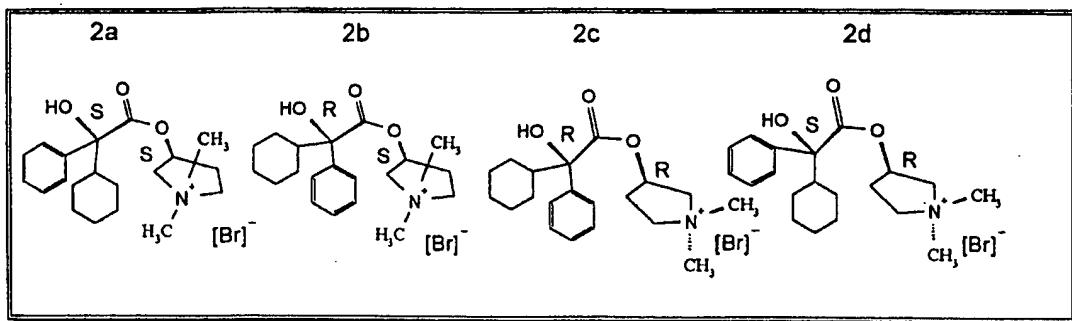
Herstellung von (3R,2'R) 3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidiniumbromid 2c (allg. Formel I, Ar = Phenyl, R₁ = Cyclohexyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = Br)

Herstellung der unter Beispiel 5 aufgeführten Verbindung erfolgt ausgehend von (3R)-1-Methyl-3-pyrrolidinol, 2-Cyclohexyl-2-hydroxy-phenylessigsäuremethylester und NaOMe nach dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren. Umesterung und Diastereomerentrennung der 3R-konfigurierten L-(+)-Hydrogentartrate erfolgen in analoger Art und Weise. Zur Quarternierung wird analog der unter Beispiel 5 aufgeführten Vorschrift Methylbromid in tert.Butyl-Methylether verwendet. [¹H]- und [¹³C]-NMR Analytik identisch zu der in Beispiel 5 aufgeführten (3S,2'S)-konfigurierten Verbindung. Die Bestimmung der Diastereomerenreinheit (de) erfolgte wie in Beispiel 5 beschrieben.

Beispiel 8:

Herstellung von (3R,2'S) 3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidiniumbromid 2d (allg. Formel I, Ar = Phenyl, R₁ = Cyclohexyl, R₂ = R₃ = Methyl, n = 1, A = Br)

Aus den Mutterlaugen der Diastereomerentrennung zur Herstellung von (3R,2'R) 3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidiniumbromid (Beispiel 7) wird die diastereomere Verbindung (3R,2'S) 3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1-methyl-pyrrolidin, L-(+)-Hydrogentartrat kristallisiert. Nach Quarternierung mit Methylbromid in tert.Butyl-Methylether erhält man (3R,2'S) 3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidiniumbromid. Die [¹H]- und [¹³C]-NMR analytischen Daten entsprechen jenen der in Beispiel 6 aufgeführten (3S,2'R)-konfigurierten Verbindung. Die Bestimmung der Diastereomerenreinheit (de) erfolgte wie in Beispiel 5 beschrieben.



Formeln der Enantiomere 2a - 2d der Beispiele 5 - 8

Beispiel 9:

Pharmakologische Daten von Verbindungen der allg. Strukturformel I mit

AR=Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, n= 1, R₂ = R₃ = Methyl, A = Iodid

Verbindung Abs.Konf. §1	pA ₂	pK _i	pA ₂ ^a	pK _i ^c	pEC ₅₀ ^a	pK _i ^b	pK _i ^b
	RVD (M1)	M1	GPA (M2)	M2	GPI (M3)	M ³	M4
(3S,2'S) Ia	8,22	8,36	7,92	7,88	6,82	7,82	7,82
(3S,2'R) Ib	10,40	10,48	9,39	9,74	9,39	10,50	10,30
(3R,2'R) Ic	10,30	10,18	9,43	9,63	8,76	10,2	10,27
(3R,2'S) Id	9,53	9,36	8,69	9,00	8,57	9,63	9,40

Tab.1 pharmakologische Affinitätsdaten der Verbindungen Ia-d

- a pA₂ und pEC₅₀ Werte aus funktionellen Experimenten am Kaninchen-Vas-Deferens, Meerschweinchen-Atrium und Meerschweinchen-Ileum.
- b pK_i-Werte aus [³H]-NMS-Bindungsstudien an M₁-, M₂-, M₄-Humanrezeptoren aus CHO-K1-Zellen
- c pK_i-Werte aus [³H]-NMS-Bindungsstudien an M₂-Rezeptoren aus Rattenherzpräparationen
- d pA₂ = 7,61.

Fig. 1 zeigt die pK_i-Werte aus [³H]-NMS-Bindungsstudien. Verb. Ia-d gemäß der Tabelle 1.

Beispiel 10:

Kinetik-Daten am M3-Rezeptorsubtyp von Verbindungen der allg. Strukturformel I mit
 AR=Phenyl, R₁ = Cyclopentyl, R₂ = R₃ = Methyl, n= 1, A = Iodid

Verb.ME-X ¹	k on ^e	k off ^f	t _{1/2} [min] ^g
(3S,2'S) Ia	0,052	0,8000	1
(3S,2'R) Ib	0,410	0,0100	70
(3R,2'R) Ic	0,160	0,0060	120
(3R,2'S) Id	0,028	0,0080	90

Tab.2 Assoziations- und Dissoziationskonstanten, Dissoziationshalbwertszeiten am M3-Rezeptorsubtyp

e Assoziationskonstante nmol/min,

f Dissoziationskonstante nmol/min,

g Dissoziationshalbwertszeit in Minuten.

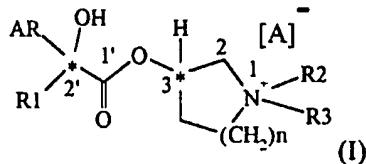
Kinetik-Daten aus NMS-Bindungsstudien an M3-Rezeptorsubtypen aus CHO-K1-Zelllinien.

1 Die Zuordnung der Absolutkonfiguration in 2-Position der Hydroxysäuren erfolgte durch Vergleich der CD-Spektren mit den entsprechenden Cyclohexyl-Mandelsäuren. Die Zuordnung der Absolutkonfiguration der 2-Cyclohexyl-2-hydroxy-phenylessigsäuren erfolgte an Hand der Drehwerte gemäß T.D. Inch et.al. J.Chem.Soc 1968 S.1693-1699.

Fig. 2 zeigt die Dissoziationshalbwertszeiten am M3-Rezeptorsubtyp aus [3H]-NMS-Bindungsstudien. Verb.Ia - Id gemäß der Tabelle.

Patentansprüche:

1. Enantiomerenreine Ester, somit die (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- und (3S,2'S)-konfigurierten Enantiomere der allgemeinen Formel I,



worin

R₁ einen mono- bi oder tricyclischen C₃-C₉-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- und/oder C₂-C₆-Alkinylrest(e) und/oder durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist;

R₂ einen C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylrest, der ggf. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein kann;

R₃ einen C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylrest, der ggf. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein kann;

AR einen C₆-C₁₀-Aromaten oder einen Heteroaromaten, der Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff als Heteroatom enthält;

n eine ganze Zahl 1, 2 oder 3;

A ein Anion einer pharmakologisch unbedenklichen Säure

bedeuten können.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ einen mono- oder bicyclischen C₅-C₇-Cycloalkylrest, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylrest(e) und/oder durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert ist;

R₂ einen C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinylrest, der ggf. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein kann;

R₃ einen C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinylrest, der ggf. durch ein oder mehrere Halogenatom(e) wie Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein kann;

AR einen C₆-C₁₀-Aromaten oder einen Heteroaromaten, der Schwefel als Heteroatom enthält;

n eine ganze Zahl 1 oder 2;

A ein Anion einer pharmakologisch unbedenklichen Mineralsäure oder einer Carbonsäure bedeuten können.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ einen Cyclopentyl, einen Cyclohexyl oder einen Norbornylrest;

R₂ einen Methylrest;

R₃ einen Methylrest;

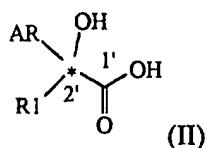
AR einen Phenylrest oder Thienylrest;

n eine ganze Zahl 1 oder 2;

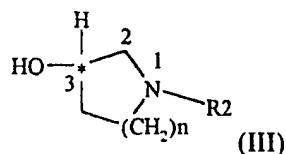
A Fluorid, Chlorid, Bromid oder Jodid

bedeuten können und in welchen OH, AR und R₁ bei Blickrichtung gegen die Carboxylgruppe im Uhrzeigersinn angeordnet sind.

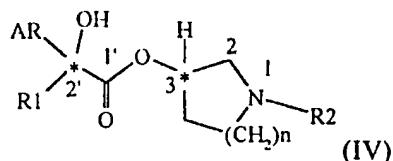
4. Ein pharmazeutisch geeignetes Salz von (3S,2'S)-3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium.
5. Ein pharmazeutisch geeignetes Salz von (3S,2'R)-3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium.
6. Ein pharmazeutisch geeignetes Salz von (3R,2'R)-3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium.
7. Ein pharmazeutisch geeignetes Salz von (3R,2'S)-3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium.
8. Ein pharmazeutisch geeignetes Salz von (3S,2'S)-3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium.
9. Ein pharmazeutisch geeignetes Salz von (3S,2'R)-3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium.
10. Ein pharmazeutisch geeignetes Salz von (3R,2'R)-3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium.
11. Ein pharmazeutisch geeignetes Salz von (3R,2'S)-3-[(cyclohexylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-pyrrolidinium.
12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man eine enantiomerenreine α -Hydroxycarbonsäure (R- oder S- Enantiomer) der allgemeinen Formel II,



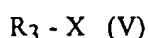
worin R_1 und AR die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, oder ihren Ester, bevorzugt einen $C_1 - C_3$ Alkylester, oder ein aktiviertes Säurederivat mit einem enantiomerenreinen Aminoalkohol der allgemeinen Formel III (R- oder S-Enantiomer),



worin R_2 und n die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, umsetzt und so erhaltenen enantiomerenreinen Ester der allgemeinen Formel IV



mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel V,



in der X eine gegen eine tertiäre Aminogruppe substituierbare Austrittsgruppe verkörpert, umsetzt und das resultierende Salz isoliert bzw. umsalzt.

13. Ein Verfahren nach Anspruch 12, bei welchem die Säure der allgemeinen Formel II in razemischer Form mit der enantiomerenreinen Aminoalkoholkomponente der allgemeinen Formel III umgesetzt und das resultierende Diastereomerengemisch nach an sich aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren - insbesondere auf dem Wege der Kristallisation - bevorzugt unter Verwendung einer enantiomerenreinen Hilfssäure - getrennt wird.

14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Ansprüchen 1 - 11 als Arzneimittel.

15. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 - 11, nebst pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 - 11 zur Herstellung von Arzneimitteln.

17. Verwendung nach Anspruch 16 von enantiomerenreinen Estern der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 - 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals und des Urogenitaltraktes sowie zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen, bevorzugt Asthma bronchiale und chronische Bronchitis.

18. Verwendung nach Anspruch 16 von Enantiomeren der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 3, 5, 6, 9 oder 10 mit hoher M_3 -Subtypselektivität und langen Dissoziationshalbwertszeiten am M_3 -Rezeptorsubtyp zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen, bevorzugt Asthma bronchiale und chronische Bronchitis.

BEST AVAILABLE COPY

WO 98/21183

PCT/AT97/00245

1/2

I/II

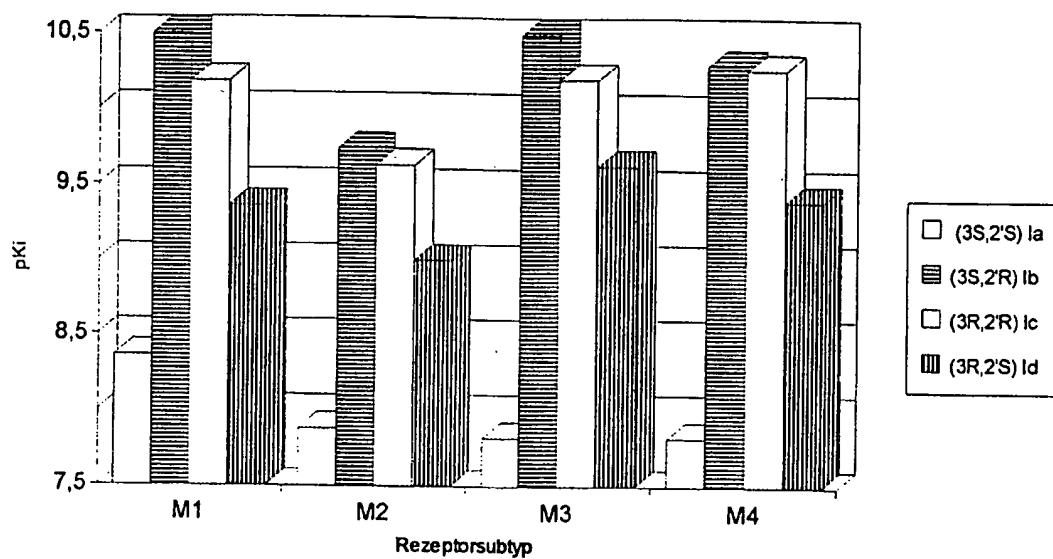


Fig. I

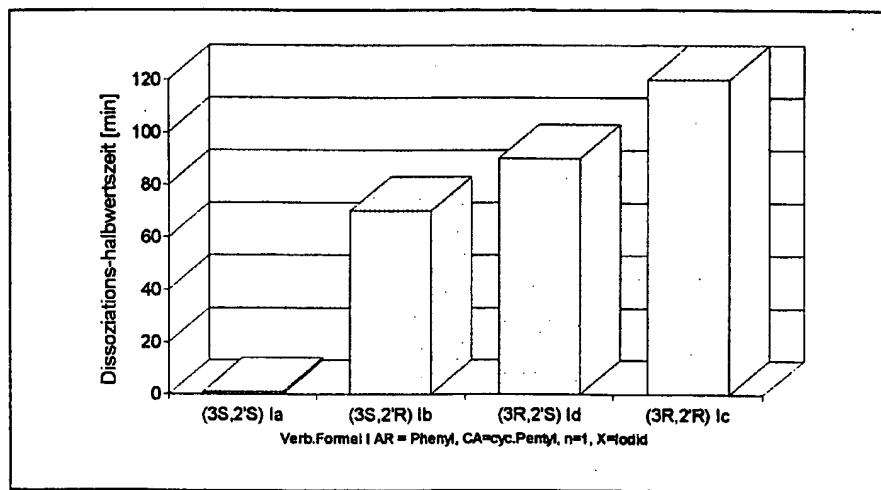


Fig.2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Appl. No.
PCT/AT 97/00245

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D207/12 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 956 062 A (LUNSFORD ET AL.) 11 October 1960 see column 1, line 69 - column 2, line 8; example 10 ---	1-18
A	I. DEMIAN; D. GRIPSHOVER : "High -Performance Liquid Chromatographic separation of 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1, 1-dimethylpyrrolidinium bromide diastereoisomers" J. LIQ. CHROMATOGR., vol. 13, no. 4, 1990, pages 779-87, XP002055746 cited in the application see the whole document --- -/-	1-18

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 February 1998	06.03.98
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/AT 97/00245

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 5, 31 July 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 47690y, page 58; XP002055748 see abstract & GOMEZ ET AL.: "Atropine and glycopyrronium show similar binding patterns to M2 and M3 muscarinic receptor subtypes in the rat" BR. J. ANAESTH., vol. 74, no. 5, 1995, pages 549-52,</p> <p>---</p>	1-18
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 11, 13 September 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 108934x, page 82; XP002055749 see abstract & FUDER ET AL.: "Glycopyrronium bromide blocks differentially responses mediated by muscarinic receptor subtypes" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL., vol. 347, no. 6, 1993, pages 591-5,</p> <p>---</p>	1-18
P,X	<p>ZHI WANG ET AL.: "Use of cyclodextrins as chiral selector for the chiral separation of anticholinergic drugs such as anisodamine and glycopyrronium in capillary zone electrophoresis" J. HIGH RESOL. CHROMATOGR., vol. 19, no. 12, December 1996, pages 697-99, XP002055747 see the whole document</p> <p>-----</p>	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. No.

PCT/AT 97/00245

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2956062 A	11-10-60	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen
PCT/AT 97/00245

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 6 C07D207/12 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2 956 062 A (LUNSFORD ET AL.) 11. Oktober 1960 siehe Spalte 1, Zeile 69 - Spalte 2, Zeile 8; Beispiel 10 ---	1-18
A	I. DEMIAN; D. GRIPSHOVER : "High -Performance Liquid Chromatographic separation of 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1, 1-dimethylpyrrolidinium bromide diastereoisomers" J. LIQ. CHROMATOGR., Bd. 13, Nr. 4, 1990, Seiten 779-87, XP002055746 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-18 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. Februar 1998	06. 03. 98
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Lauro, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. als Aktenzeichen

PCT/AT 97/00245

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 5, 31.Juli 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 47690y, Seite 58; XP002055748 siehe Zusammenfassung & GOMEZ ET AL.: "Atropine and glycopyrronium show similar binding patterns to M2 and M3 muscarinic receptor subtypes in the rat" BR. J. ANAESTH., Bd. 74, Nr. 5, 1995, Seiten 549-52,</p> <p>---</p>	1-18
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 11, 13.September 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 108934x, Seite 82; XP002055749 siehe Zusammenfassung & FUDER ET AL.: "Glycopyrronium bromide blocks differentially responses mediated by muscarinic receptor subtypes" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL., Bd. 347, Nr. 6, 1993, Seiten 591-5,</p> <p>---</p>	1-18
P,X	<p>ZHI WANG ET AL.: "Use of cyclodextrins as chiral selector for the chiral separation of anticholinergic drugs such as anisodamine and glycopyrronium in capillary zone electrophoresis" J. HIGH RESOL. CHROMATOGR., Bd. 19, Nr. 12, Dezember 1996, Seiten 697-99, XP002055747 siehe das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. des Aktenzeichen

PCT/AT 97/00245

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2956062 A	11-10-60	KEINE	